

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Publication number:

0 430 287 B1

(12)

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

- (45) Date of publication of patent specification: **12.10.94** (51) Int. Cl.⁵: **A61K 9/54, A61K 9/52, A61K 9/20**
- (21) Application number: **90122985.6**
- (22) Date of filing: **30.11.90**

(54) Sustained-release drug dosage units.

- (30) Priority: **01.12.89 US 444458**
02.11.90 US 605152
- (43) Date of publication of application:
05.06.91 Bulletin 91/23
- (45) Publication of the grant of the patent:
12.10.94 Bulletin 94/41
- (84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE
- (56) References cited:
EP-A- 0 347 748

(73) Proprietor: **ABBOTT LABORATORIES**
CHAD-0377,
AP6D/2,
One Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500 (US)

(72) Inventor: **Brinker, Dale R.**
24452 W. Highview Dr.
Antioch, Illinois 60002 (US)
Inventor: **Eveline, Enrique D.**
623 N. Lewis Avenue
Waukegan, Illinois 60085 (US)

(74) Representative: **Modiano, Guido, Dr.-Ing. et al**
Modiano & Associati S.r.l.
Via Meravigli, 16
I-20123 Milano (IT)

EP 0 430 287 B1

Not : Within nine months from the publication of the mention of the grant of the European patent, any person may give notice to the European Patent Office of opposition to the European patent granted. Notice of opposition shall be filed in a written reasoned statement. It shall not be deemed to have been filed until the opposition fee has been paid (Art. 99(1) European patent convention).

Description

This is a continuation-in-part of U.S. patent application Serial No. 444,458, filed December 1, 1989, which is a continuation-in-part of U.S. patent application Serial No. 353,809, filed May 22, 1989 (abandoned), which is a continuation-in-part of U.S. patent application Serial No. 211,495, filed June 24, 1988 (abandoned).

Technical Field

The present invention relates to sustained-release drug dosage units. Compositions and methods for preparing sustained-release dosage units are described.

Background of the Invention

The use of sustained-release drug dosage units for the oral administration of drugs to a patient has several therapeutic advantages. A therapeutically effective systemic level of a drug can be maintained over an extended time period without the necessity of multiple daily drug administration. Some drugs are toxic or otherwise deleterious in high concentrations, and thus require multiple administration of low-level amounts of these drugs to patients. Such administration results in a bolus rise in drug concentration initially, above the most effective therapeutic level, and a concomitant decrease over time below this level, producing a high-low fluctuation in blood levels of the drug. Sustained-release dosage forms overcome this problem by releasing the drug in small amounts throughout a predetermined time period and thus maintaining the drug level in the blood within a narrow therapeutically effective range as the rate of drug release and systemic drug removal are maintained in balance.

Numerous methods and compositions for preparing controlled-release drug compositions are known, and include those described in U.S. Patent No. 4,572,833 to Pedersen, et al.; U.S. Patent Nos. 4,713,248 and 4,716,041 to Kjørnaes, et al.; U.S. Patent No. 4,772,475 to Fukui, et al.; U.S. Patent No. 4,756,911 to Drost, et al.; U.S. Patent No. 4,786,506 to Fontanelli; U.S. Patent No. 4,351,825 to Southman, et al.; U.S. Patent No. 4,252,786 to Weiss, et al.; U.S. Patent No. 4,199,560 to Gyarmati, et al.; and Colombo, et al., European Patent Application No. EP0092060.

EP-A-0 347 748 which is comprised in the state of the art under the terms of Article 54(3) and (4) EPC, discloses pharmaceutical granules and tablets made therefrom. Disclosed therein are tablets comprising granules consisting of divalproex sodium and silica gel coated with a composition consisting of ethylcellulose, triethyl citrate and magnesium stearate.

Summary of the Invention

The present invention is directed to a sustained-release drug coating composition, sustained-release coated drug granules, sustained-release drug dosage units and methods for the preparation and administration of a sustained-release drug dosage unit.

More particularly, the present invention is directed to drug granules coated with a composition which slows drug release. These coated drug granules are mixed with polymeric materials to form a dosage unit that further slows release of the drug. The resulting composition provides a continuous slow release of a therapeutically effective level of drug in the patient.

The sustained-release drug coating composition of the present invention comprises an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent.

Preferably, the sustained-release drug coating composition of the present invention comprises from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose and/or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent.

A drug dosage unit of the present invention contains sustained-release coated drug granules together with at least one viscosity agent such as methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone, hydroxypropylcellulose, and the like. The dosage unit is preferably a tablet formed by compression of this mixture.

A method of treatment of the present invention comprises orally administering a drug dosage unit of the present invention to a patient in need of such treatment.

The present invention is also directed to a method for the preparation of a sustained-release drug dosage unit. In this method, a drug is first admixed with a detackifying agent such as silica gel and wetted with a solvent such as ethanol with further mixing to form drug granules. The drug granules are then dried and sized, such as by sifting through screens, to obtain granules of a desired size; larger granules are then

milled and sized to produce drug granules of the desired size. The appropriately sized granules are then admixed with a sustained-release drug coating composition of the present invention to produce coated drug granules. The coated drug granules are then mixed with at least one viscosity agent of the present invention and formed into sustained-release drug dosage units such as tablets.

- 5 The present invention is also directed to a method for the preparation of a sustained-release drug dosage unit wherein a solution of the drug is coated on sugar spheres. The resulting drug granules are then admixed with a sustained-release coating composition of the present invention to produce coated drug granules. The coated drug granules are then mixed with at least one viscosity agent of the present invention and formed into sustained-release drug dosage units such as tablets.

10

Description of Preferred Embodiments

- The present invention is directed to the sustained release of a drug over a predetermined time period following administration to a patient. A drug is formulated into granules and then coated with a coating composition that contains an ethylcellulose and/or a methacrylic methylester together with plasticizer and a detackifying agent dissolved or dispersed in a solvent such as ethanol and/or acetone.

As used herein, the term "coating composition" refers to a mixture of designated compounds that when applied to granules of a drug produces an insoluble coating through which the drug is slowly released.

- As used herein, the terms "an ethylcellulose" and "a methacrylic methylester" refer to both substituted and unsubstituted forms of ethylcellulose and methacrylic methylester, respectively, and include ethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methacrylic methylester, polymethylmethacrylate, and the like.

As used herein, the term "plasticizer" refers to a component of the coating composition that has a low vapor pressure and whose presence in the composition modifies the flexibility and diffusion properties of the coating composition.

- As used herein, the term "detackifying agent" refers to a compound whose presence in the coating composition reduces the stickiness or adhesion of the coated drug granules.

- Plasticizers useful in the coating composition can include castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate, tributyl citrate, and the like. Plasticizers are present in the coating composition of the present invention at a concentration of about 0.1 to about 5.0 weight percent (w/v) of the total weight of the composition.

Detackifying agents useful in the present invention include magnesium stearate, talc, titanium dioxide, silica gel, and the like. The detackifying agent is present in the coating composition of the present invention at a concentration of about 0.5 to about 20 weight percent (w/v) of the total weight of the composition.

- Drugs useful in the present invention are orally administrable drugs and preferably include divalproex sodium and valproic acid, its salts or derivatives thereof. Other drugs useful in the present invention include terazosin (1-(4-amino-6,7-dimethoxy-2-quinazolinyl)-4-((tetrahydro-2-furanyl)carbonyl)-piperazine), its salts, hydrates or derivatives thereof.

Derivatives of valproic acid include amides and esters thereof. Esters of valproic acid include the 2-propylpentanol-di-n-propylacetate and glycerol tri-(dipropylacetate).

- In a preferred embodiment, granules of divalproex sodium or terazosin hydrochloride dihydrate are coated with a composition containing ethylcellulose, castor oil and magnesium stearate in a solvent mixture such as ethanol and acetone.

- In a particularly preferred embodiment, a sustained-release drug particle composition of the present invention comprises from 62 to 86 weight percent divalproex sodium, from 2.6 to 3.7 weight percent silica gel, from 2.6 to 11.6 weight percent ethylcellulose, from 0.4 to 1.9 weight percent castor oil, from 2.6 to 11.6 weight percent magnesium stearate, from 0 to 0.09 weight percent edible dye, from 0.4 to 1.0 weight percent povidone and from 4.5 to 9.7 weight percent microcrystalline cellulose.

- In another particularly preferred embodiment, a sustained-release drug particle composition of the present invention comprises about 12.9 weight percent terazosin monohydrochloride dihydrate, about 5.5 weight percent povidone, about 53.6 weight percent sugar spheres, about 8.0 weight percent ethylcellulose, about 1.3 weight percent castor oil, about 8.0 weight percent magnesium stearate and about 10.7 weight percent microcrystalline cellulose.

- The sustained-release coated drug granules of the present invention are formed into drug dosage units, such as tablets, by admixing them together with at least one viscosity agent, and preferably with two viscosity agents, prior to forming the composition into tablets. Illustrative viscosity agents include methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropylcellulose.

As used herein, the term "drug dosage unit" refers to a dosage form that is capable of being orally administered to produce a sustained release of a drug therefrom. Illustrative drug dosage units include

tablets, capsules and lozenges.

As used herein, the term "viscosity agent" refers to an ingredient of a drug dosage unit which forms an insoluble or non-disintegrating polymeric matrix in which the coated drug granules of the present invention are enclosed, and from which the drug is slowly released.

5 A preferred drug dosage unit of the present invention contains about 2.0 to about 80 weight percent of sustained-release coated drug granules, about 0 to about 35 weight percent of calcium phosphate, about 2 to about 30 weight percent of a first viscosity agent and about 0 to about 30 weight percent of a second viscosity agent.

10 In a particularly preferred embodiment, the drug granules contain divalproex sodium, and the dosage unit contains from about 63 to about 65 weight percent of sustained-release coated granules of divalproex sodium, from about 3.5 to about 4.5 weight percent of methylcellulose, from about 14.2 to about 14.6 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose, from about 14.2 to about 14.6 weight percent of dibasic calcium phosphate, from about 0.7 to about 0.8 weight percent of stearic acid and from about 1.5 to about 2.2 weight percent of talc.

15 In another particularly preferred embodiment, the drug granules contain terazosin monohydrochloride dihydrate, and the dosage unit contains from about 2.6 to about 26.4 weight percent of sustained-release coated granules of terazosin hydrochloride dihydrate, about 2.5 weight percent of methylcellulose, about 10.5 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose, about 34.0 weight percent of dibasic calcium phosphate, about 1.1 weight percent of stearic acid and about 1.9 weight percent of talc.

20 The present invention is also directed to a method of treatment in which a sustained-release drug dosage unit is administered to a patient in need of such treatment for the sustained release of a drug such as divalproex sodium or terazosin. In this method, a drug dosage unit of the present invention is orally administered to a patient, to release the drug systemically over a period of about 10 to about 12 hours.

25 A drug dosage unit of the present invention is prepared by admixing a drug, such as divalproex sodium or valproic acid, its salts or derivatives thereof, or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof, with a detackifying agent such as silica gel in a solvent, such as ethanol, to produce drug granules. The drug granules are then dried, such as by warm air, and sized, such as by sifting through screens, to obtain granules of a desired size. Large granules are further milled and sized to obtain granules of the desired size. These granules are then mixed with a coating composition of the present invention to produce coated granules, which are then mixed with a composition containing at least one viscosity agent, and then formed into an appropriate drug dosage unit, such as tablets.

30 As used herein, the term "sizing screen" refers to a screen having openings of a definite specified size over which a mixture of solid particles, such as drug granules, is placed to fractionate the particles by size. Particles smaller than the openings fall through the screen and are collected. Particles larger than the specified size of the openings are retained and separated from the smaller particles. In the present invention, such retained particles are further milled to produce smaller particles and then placed over the screen to collect additional particles that can pass through the screen openings.

35 In a preferred embodiment of this method, granules of divalproex sodium are mixed with silica gel and suspended in ethanol. The granules are then dried in warm air and passed through sizing screens to produce granules smaller than a selected size. The sized granules are then mixed with a coating composition comprising ethylcellulose, castor oil, magnesium stearate, acetone and ethanol. The coated drug granules are then sifted through another screen to obtain desired-size coated granules which are then blended together with methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, calcium phosphate, stearic acid and talc and compressed into tablets.

40 In another preferred embodiment of this method, terazosin hydrochloride dihydrate and povidone in ethanol are coated on sugar spheres. The terazosin particles are then mixed with a coating composition comprising ethylcellulose, castor oil, magnesium stearate, ethanol and acetone. The coated drug particles are sifted through a sizing screen and blended together with methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, calcium phosphate, stearic acid and talc and compressed into tablets.

50 The following examples will serve to further illustrate the invention.

EXAMPLE 1DIVALPROEX SODIUM TABLETS5 1A PREPARATION OF GRANULAR DRUG PARTICLES

Divalproex sodium (19.2 kg) was mixed with pharmaceutical-grade silica gel (800 g, Syloid 244) and the mixture was milled in a Fitzmill at medium speed with knives forward through a 2A band, for 5 minutes.

The milled mixture was then placed in a granulation mixer, and ethanol (1.2 kg, 200 proof) was added during mixing at low speed until the mixture was granular (about 3 minutes). The granular mixture was removed and dried in an Aeromatic Fluid Bed Dryer at 45°C to 50°C. The granulated mixture was then sifted through a 12-mesh and then a 24-mesh screen. The material that passed through the 12-mesh screen and that was retained on the 24-mesh screen was collected. The material retained on the 12-mesh screen was re-milled in a Fitzmill at medium speed through a 2A band and then resifted through 12-mesh and 24-mesh screens.

1B DRUG GRANULE COATING COMPOSITION

Ethanol (12 liters, 200 proof) and acetone (40 liters) were mixed together. Triethyl citrate (600 g) and ethylcellulose (3600 g) were slowly added to the mixture, and mixing continued to produce a clear solution. Magnesium stearate (3600 g) and blue dye (12 g, FD and C No. 2) were added with mixing. Acetone was then added to bring the volume to 60 liters.

1C COMPRESSION ENHANCING COATING COMPOSITION

Ethanol (25 liters, 200 proof) was combined with povidone (300 g) and mixed for about one hour to produce a clear solution. Microcrystalline cellulose (3000 g) was added to the solution with continued mixing. Ethanol (200 proof) was then added to bring the volume to 30 liters.

30 1D COATING OF DRUG GRANULES

The coating composition of EXAMPLE 1B was applied to the drug granules (12-24 mesh) of EXAMPLE 1A at a concentration of 3 liters of coating composition per 1 kg of drug granules. The compression coating composition of EXAMPLE 1C (1.5 liters per kg of particles) was added to the mixture. The particles were dried by fluidizing without spraying for 30 minutes to produce a loss on drying (L.O.D.) of not more than 0.5 percent at 110°C.

The coated particles were collected and sifted through a 10-mesh screen and the coated particles that passed through the screen were collected.

40 1E PREPARATION OF TABLETS

The coated particles (4.2 kg) obtained in EXAMPLE 1D were combined with methylcellulose (250 g, 15 cps), hydroxypropylmethylcellulose (950 g, USP 2910, 100 cps), calcium phosphate (950 g), stearic acid (50 g) and talc (100 g), and mixed in a blender. The blended mixture was then compressed into tablets.

45 EXAMPLE 2DIVALPROEX SODIUM TABLETS50 2A PREPARATION OF GRANULAR DRUG PARTICLES

Divalproex sodium (1440 kg) was mixed with pharmaceutical-grade silica gel (60 kg, Syloid 244) and the mixture was milled in a Fitzmill at medium speed with knives forward through a 2A band, for 5 minutes.

The milled mixture was then placed in a granulation mixer with ethanol (100 liters, 200 proof) and mixed at low speed until the mixture was granular. The granular mixture was removed and dried in an Aeromatic Fluid Bed Dryer at 45°C to 50°C to produce a loss on drying (L.O.D.) of not more than 0.5 percent. The granulated mixture was then sifted through a 12-mesh and then a 24-mesh screen. The material that passed through the 12-mesh screen and that was retained on the 24-mesh screen was collected. The material

retained on the 12-mesh screen was re-milled in a Fitzmill at medium speed through a 2A band and then resifted through 12-mesh and 24-mesh screens.

2B DRUG GRANULE COATING COMPOSITION

Ethanol (150 liters, 200 proof) and acetone (450 liters) were mixed together. Castor oil (7.5 kg) and ethylcellulose (45 kg) were slowly added to the mixture, and mixing continued to produce a clear solution. Magnesium stearate (45 kg) and blue dye (300 g, FD and C No. 2) and yellow dye (56.25 g, D and C No. 10) were added with mixing. Acetone was then added to bring the volume to 750 liters.

2C COMPRESSION ENHANCING COATING COMPOSITION

Ethanol (280 liters, 200 proof) was combined with povidone (7.6 kg) and mixed for about one hour to produce a clear solution. Microcrystalline cellulose (76 kg) was added to the solution with continued mixing. Ethanol (200 proof) was then added to bring the volume to 380 liters.

2D COATING OF DRUG GRANULES

The coating composition of EXAMPLE 2B was applied to the drug granules (12-24 mesh) of EXAMPLE 2A at a concentration of 3 liters of coating composition per 1 kg of drug granules. (Inlet Air Temp.: 50 °C; Relative Humidity: 0%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 65 PSIG; Process Air Flow Rate: 4000 SCMH; Solution Flow Rate: 310 ml/minute/nozzle). The compression coating composition of EXAMPLE 2C (0.75 liters per kg of particles) was added to the mixture. (Inlet Air Temp.: 48-50 °C; Relative Humidity: 0%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 40 PSIG; Process Air Flow Rate: 6000 SCMH; Solution Flow Rate: 350 ml/minute/nozzle). The particles were dried by fluidizing without spraying for 20 minutes to produce a loss on drying (L.O.D.) of not more than 0.5 percent at 110 °C.

The coated particles were collected and sifted through a 10-mesh screen and the coated particles that passed through the screen were collected.

2E PREPARATION OF TABLETS

The coated particles (98.04 kg) obtained in EXAMPLE 2D were combined with methylcellulose (6.75 kg, 15 cps), hydroxypropylmethylcellulose (22.5 kg, USP 2208, 100 cps), calcium phosphate (22.5 kg), stearic acid (1.125 kg) and talc (3.375 kg), and mixed in a blender. The blended mixture was then compressed into tablets.

EXAMPLE 3

BIOAVAILABILITY STUDY

Drug tablets were administered to 15 adult males under fasting and non-fasting conditions.

Two formulations of divalproex sodium were utilized to determine bioavailability data.

Formulation A was the controlled-release dosage form of the present invention containing 500 mg valproic acid equivalent per tablet and prepared according to the general procedure of Example 2.

Formulation B was an enteric coated tablet (Depakote®) containing 250 mg valproic acid equivalent per tablet.

A single dose of 1000 mg valproic acid equivalent (two tablets of Formulation A, or four tablets of Formulation B) was administered to each subject. Each subject was a healthy adult male between 18 and 40 years of age. Formulation A was administered under fasting and non-fasting conditions.

The subjects were housed and supervised for four and one-half days in each study period, from a minimum of 12 hours prior to administration of the drug dose through the 72-hour blood collection.

The subjects abstained from all food and beverage except for scheduled meals and water during the study period. Under non-fasting conditions, the subjects were served a meal one-half hour prior to administering a dose of Formulation A. Under fasting conditions, the subjects were served a meal 2 hours after administration of doses of Formulations A and B, respectively. All subjects received a meal 6 hours after drug administration and, thereafter, at 11 hours, 24.5 hours, 28 hours, and 34 hours after drug administration. Seven milliliter blood samples were collected in heparinized tubes from each subject prior to drug administration (0 hour) and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 24, 30, 36, 48, 60 and 72 hours after drug

administration, and stored at 0°C until separation into plasma (within 3 hours after collection and plasma was stored at -10°C).

The results obtained are shown in TABLE I.

5

TABLE I

Plasma Valproic Acid Concentration (µg/ml)

10

	<u>Time</u> (hours)	<u>Formulation A</u> (fasting)		<u>Formulation A</u> (non-fasting)		<u>Formulation B</u> (fasting)	
	0	0.0	(0.1)	0.0	(0.0)	0.0	(0.1)
15	1	3.9	(1.2)	1.4	(0.9)	1.4	(2.6)
	2	12.3	(3.1)	12.8	(21.9)	47.2	(36.9)
	3	21.3	(4.7)	20.6	(23.8)	72.0	(31.2)
	4	36.1	(23.1)	28.4	(19.0)	60.5	(30.5)
20	6	35.2	(6.7)	43.1	(11.2)	59.4	(19.5)
	8	47.1	(8.2)	49.4	(7.7)	58.7	(7.4)
	10	54.3	(7.4)	55.7	(9.9)	52.2	(6.7)
25	12	60.1	(9.0)	58.0	(7.7)	50.1	(13.0)
	15	52.0	(7.9)	51.0	(7.0)	41.5	(10.6)
	18	44.8	(6.9)	42.9	(7.8)	34.3	(9.6)
30	24	34.3	(6.3)	33.9	(5.8)	27.1	(8.9)
	30	23.4	(6.4)	22.6	(4.7)	18.3	(5.7)
	36	17.5	(4.4)	16.7	(4.3)	13.6	(4.6)
	48	10.0	(3.5)	9.7	(3.4)	8.4	(3.4)
35	60	5.6	(2.3)	5.5	(2.2)	4.8	(2.4)
	72	3.7	(1.8)	3.5	(1.8)	3.1	(1.9)
40	T _{max}	10.9	(3.4)	11.0	(2.7)	4.3	(3.3)
	C _{max}	65.1	(11.9)	63.7	(12.6)	87.0	(9.5)
	AUC	1585.0	(278.8)	1557.6	(244.0)	1527.9	(264.6)

45 T_{max} = Time of peak concentration (hours).

C_{max} = Peak concentration (µg/ml).

AUC = Area under Plasma Concentration - Time Curve,
0 to 72 hours (µg x hr/ml).

50 The values in parentheses represent the standard deviation.

The results show that the controlled-release dosage form of the present invention had a lower C_{max} in plasma in both fasting and non-fasting subjects than the enteric coated tablets, and maintained a higher plasma concentration of valproic acid over time.

EXAMPLE 4TERAZOSIN HYDROCHLORIDE DIHYDRATE TABLETS5 4A PREPARATION OF DRUG PARTICLES

Terazosin hydrochloride dihydrate (48.0 kg) was mixed with povidone (16.0 kg) and ethanol (300 liters, 200 proof). After mixing, ethanol (200 proof) was added to bring the final volume to 400 liters.

200 kg of sugar spheres (40-50 mesh) were coated with the above-mentioned solution of terazosin.
10 (Inlet Air Temp.: 52 °C; Relative Humidity: 15%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 65 PSIG; Process Air Flow Rate: 3000-3500 SCMH; Solution Flow Rate: 200-215 ml/minute/nozzle).

4B DRUG PARTICLE COATING COMPOSITION

15 Ethanol (100 liters, 200 proof) and acetone (300 liters) were mixed together. Ethylcellulose (30 kg) and castor oil (5.0 kg) were slowly added to the mixture and mixing continued to obtain a solution. Magnesium stearate (30kg) was added with mixing and acetone was then added to bring the final volume to 500 liters.

4C COMPRESSION ENHANCING COATING COMPOSITION

20 Ethanol (140 liters, 200 proof) was combined with povidone (4.0 kg) and mixed for about 15 minutes to obtain a clear solution. Microcrystalline cellulose (40.0 kg) was added to the solution with continued mixing. Ethanol (200 proof) was added to bring the final volume to 200 liters.

25 4D COATING OF DRUG PARTICLES

The drug particles of Example 4A were coated with the particle coating composition of Example 4B (2.5 liters per kg of nonpareils). (Inlet Air Temp.: 48 °C; Relative Humidity: 15%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 65 PSIG; Process Air Flow Rate: 3600 SCMH; Solution Flow Rate: 200-220 ml/minute/nozzle). The coated particles were dried by fluidizing without spraying for 20 minutes. The dried coated particles were sifted through a 20/60 mesh sifter.

The sifted particles were then coated with the compression enhancing coating composition of Example 4C (1.0 liters per kg of nonpareils). (Inlet Air Temp.: 50 °C; Relative Humidity: 15%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 40 PSIG; Process Air Flow Rate: 3600 SCMH; Solution Flow Rate: 180 ml/minute/nozzle). The coated particles were dried by fluidizing without spraying for 20 minutes to produce a loss on drying (L.O.D.) of not more than 1.5%. The dried coated particles were sifted through a 20/60 mesh sifter. The particles that passed through the 20 mesh screen but that did not pass through the 60 mesh screen were collected.

40 4E PLACEBO PARTICLE COATING COMPOSITION

Ethanol (200 liters, 200 proof) and acetone (600 liters) were mixed together. Ethylcellulose (60 kg) and castor oil (10 kg) were slowly added to the mixture and mixing continued to obtain a solution. Magnesium stearate (60 kg) was added with mixing and acetone was added to bring the final volume to 1000 liters.

45 4F COMPRESSION ENHANCING COATING COMPOSITION

Ethanol (300 liters, 200 proof) was combined with povidone (8.0 kg) and mixed for about 15 minutes to obtain a clear solution. Microcrystalline cellulose (80 kg) was added to the solution with continued mixing.
50 Ethanol (200 proof) was added to bring the final volume to 400 liters.

4G COATING OF PLACEBO PARTICLES

300 kg of sugar spheres (40-50 mesh) were coated with the particle coating composition of Example 4E (500 liters). (Inlet Air Temp.: 48-50 °C; Relative Humidity: 30%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 65 PSIG; Process Air Flow Rate: 3500-4000 SCMH; Solution Flow Rate: 310 ml/minute/nozzle). The coated particles were dried by fluidizing without spraying for 15 minutes. The dried coated particles were sifted through a 20/60 mesh sifter.

The sifted particles were then coated with 200 liters of the compression enhancing coating of Example 4F. (Inlet Air Temp.: 50 °C; Relative Humidity: 30%; Chamber Pressure: -10 mm H₂O; Atomization Air Pressure: 40 PSIG; Process Air Flow Rate: 4500 SCMH; Solution Flow Rate: 200 ml/minute/nozzle). The coated particles were dried by fluidizing without spraying for 20 minutes to produce a loss on drying (L.O.D.) of not more than 1.5%. The dried coated particles were sifted through a 20/60 mesh sifter. The particles that passed through the 20 mesh screen but that did not pass through the 60 mesh screen were collected.

4H PREPARATION OF TABLETS

Methylcellulose (0.875 kg), hydroxypropyl methylcellulose (3.675 kg), calcium phosphate (11.9 kg), stearic acid (0.4 kg) and talc (0.65 kg) were mixed using a Fitzmill at high speed with knives forward through a 1-A band.

The mixture was charged into a blender along with the coated terazosin particles of Example 4D (2.066 kg) and the coated placebo particles of Example 4G (15.434 kg) and blended for 10 minutes. The blended mixture was then compressed into tablets.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. A sustained-release drug dosage form comprising (1) granules of a drug coated with a sustained-release coating composition comprising from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent and (2) a slow release matrix comprising at least one viscosity agent.
2. The drug dosage form of Claim 1, wherein said plasticizer is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; said detackifying agent is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel; and said viscosity agent is selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylcellulose, povidone and hydroxypropylmethylcellulose.
3. The drug dosage form of Claim 1 wherein the drug is divalproex sodium, valproic acid or amides or esters or salts thereof.
4. The drug dosage form of Claim 1 wherein the drug is terazosin or salts, hydrates or derivatives thereof.
5. The drug dosage form of Claim 1 comprising:
 - from 2.0 to 80 weight percent sustained-release coated drug granules;
 - from 0 to 30 weight percent calcium phosphate;
 - from 2 to 30 weight percent of a first viscosity agent and from 0 to 30 weight percent of a second viscosity agent wherein said first and second viscosity agents are independently selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropylcellulose.
6. The drug dosage form of Claim 1 wherein the sustained-release coated drug particle comprises:
 - from 62 to 86 weight percent divalproex sodium;
 - from 2.6 to 3.7 weight percent silica gel;
 - from 2.6 to 11.6 weight percent ethylcellulose;
 - from 0.4 to 1.9 weight percent castor oil;
 - from 2.6 to 11.6 weight percent magnesium stearate;
 - from 0 to 0.09 weight percent dye;
 - from 0.4 to 1.0 weight percent povidone; and
 - from 4.5 to 9.7 weight percent microcrystalline cellulose.
7. The drug dosage form of Claim 1 wherein the sustained-release coated drug particle comprises:
 - about 12.9 weight percent terazosin monohydrochloride dihydrate;
 - about 5.5 weight percent povidone ;

about 53.6 weight percent sugar spheres;
 about 8.0 weight percent ethylcellulose ;
 about 1.3 weight percent castor oil;
 about 8.0 weight percent magnesium stearate; and
 about 10.7 weight percent microcrystalline cellulose.

8. The drug dosage form of Claim 1 comprising:
 - from 63 to 65 weight percent of sustained-release coated divalproex sodium granules;
 - from 3.5 to 4.5 weight percent of methylcellulose;
 - from 14.2 to 14.6 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose;
 - from 14.2 to 14.6 weight percent of calcium phosphate;
 - from 0.7 to 0.8 weight percent of stearic acid; and
 - from 1.5 to 2.2 weight percent of talc.
9. The drug dosage form of Claim 1 comprising:
 - from 2.6 to 26.4 weight percent of sustained-release coated terazosin monohydrochloride dihydrate granules;
 - about 2.5 weight percent of methylcellulose;
 - about 10.5 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose;
 - about 34.0 weight percent of calcium phosphate;
 - about 1.1 weight percent of stearic acid; and
 - about 1.9 weight percent of talc.
10. A method for the preparation of a sustained-release drug dosage form of claim 1 comprising:
 - a) admixing a drug with a detackifying agent;
 - b) adding a solvent to said admixture, with constant mixing, to produce drug granules;
 - c) drying said drug granules;
 - d) sifting and sizing said granules to obtain desired size granules;
 - e) mixing said desired sized granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent to produce coated granules;
 - f) mixing said coated granules with at least one viscosity agent; and
 - g) forming said mixture produced in step (f) into drug dosage units.
11. A method according to Claim 10 wherein said detackifying agent in step (a) is silica.
12. A method according to Claim 10 wherein said plasticizer of step (e) is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent of step (e) is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.
13. A method according to Claim 10 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose and the composition of step (f) further comprises calcium phosphate.
14. A method according to Claim 10 for the preparation of a sustained-release drug dosage form comprising:
 - a) admixing a drug with silica gel;
 - b) adding a solvent to said admixture, with constant mixing, to produce drug granules;
 - c) drying said drug granules;
 - d) sifting and sizing said granules to obtain desired size granules;
 - e) mixing said desired sized granules with a coating composition said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate and a detackifying agent selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel to produce coated granules;
 - f) mixing said coated granules with at least one viscosity agent selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose ; and

g) forming said mixture produced in step (f) into drug dosage units.

15. A method according to Claim 10 or 14 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof.
16. A method for the preparation of a sustained-release drug dosage form comprising:
 - a) coating sugar spheres with a solution of the drug to produce drug granules;
 - b) mixing said granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent to produce coated granules;
 - c) drying said coated granules;
 - d) sifting and sizing said coated granules to obtain desired size coated granules;
 - e) mixing said desired size coated granules with at least one viscosity agent; and
 - f) forming said mixture produced in step (e) into drug dosage units.
17. A method according to Claim 16 wherein said coating composition comprises from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent.
18. A method according to Claim 17 wherein said plasticizer of step (b) is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent of step (b) is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.
19. A method according to Claim 16 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose and the composition of step (e) further comprises calcium phosphate.
20. A method according to Claim 16 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof.

Claims for the following Contracting State : DK

1. A sustained-release coated drug comprising granules of said drug coated with a coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent.
2. The coated drug of Claim 1, wherein said plasticizer is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.
3. A sustained-release coating composition for a drug of claim 1, comprising from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent.
4. The coating composition of Claim 3, wherein said plasticizer is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate and said detackifying agent is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.
5. The sustained-release coated drug of Claim 1 wherein the coating composition comprises ethylcellulose, castor oil and magnesium stearate and wherein said drug is divalproex sodium or terazosin monohydrochlorid dihydrate.
6. A sustained-release coated drug particle of claim 1 comprising:

from 62 to 86 weight percent divalproex sodium;

- from 2.6 to 3.7 weight percent silica gel;
 from 2.6 to 11.6 weight percent ethylcellulose;
 from 0.4 to 1.9 weight percent castor oil;
 from 2.6 to 11.6 weight percent magnesium stearate;
 5 from 0 to 0.09 weight percent dye;
 from 0.4 to 1.0 weight percent povidone; and
 from 4.5 to 9.7 weight percent microcrystalline cellulose; or
 about 12.9 weight percent terazosin monohydrochloride dihydrate;
 about 5.5 weight percent povidone;
 10 about 53.6 weight percent sugar spheres;
 about 8.0 weight percent ethylcellulose;
 about 1.3 weight percent castor oil;
 about 8.0 weight percent magnesium stearate; and
 about 10.7 weight percent microcrystalline cellulose.
- 15 7. An orally administrable sustained-release drug dosage unit of claim 1 comprising a composition of at least one viscosity agent together with drug granules coated with a sustained-release coating comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent.
- 20 8. The drug dosage unit of Claim 7 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropylcellulose and further comprising calcium phosphate in said composition.
9. The dosage unit of Claim 7 comprising:
 25 from 2.0 to 80 weight percent sustained-release coated drug granules;
 from 0 to 30 weight percent calcium phosphate;
 from 2 to 30 weight percent of a first viscosity agent and from 0 to 30 weight percent of a second viscosity agent wherein said first and second viscosity agents are independently selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropylcellulose.
 30
10. The dosage unit of Claim 7 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; and terazosin or salts or hydrates or derivatives thereof.
- 35 11. The dosage unit of Claim 7 comprising:
 from 63 to 65 weight percent of sustained-release coated divalproex sodium granules;
 from 3.5 to 4.5 weight percent of methylcellulose;
 from 14.2 to 14.6 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose;
 40 from 14.2 to 14.6 weight percent of calcium phosphate;
 from 0.7 to 0.8 weight percent of stearic acid; and
 from 1.5 to 2.2 weight percent of talc;
 or
 from 2.6 to 26.4 weight percent of sustained-release coated terazosin monohydrochloride dihydrate
 45 granules;
 about 2.5 weight percent of methylcellulose;
 about 10.5 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose;
 about 34.0 weight percent of calcium phosphate;
 about 1.1 weight percent of stearic acid; and
 50 about 1.9 weight percent of talc.
12. A method for the preparation of a sustained-release drug dosage of claim 1 comprising:
 a) admixing a drug with a detackifying agent;
 b) adding a solvent to said admixture, with constant mixing, to produce drug granules;
 55 c) drying said drug granules;
 d) sifting and sizing said granules to obtain desired size granules;
 e) mixing said desired sized granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent to

produc coated granules;
 f) mixing said coated granules with at least on viscosity agent; and
 g) forming said mixtur produc d in step (f) into drug dosag units.

- 5 13. A method according to Claim 12 wherein said detackifying agent in step (a) is silica.
14. A method according to Claim 12 wherein said coating composition comprises from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent.
- 10 15. A method according to claim 14 wherein said plasticizer of step (e) is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent of step (e) is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.
- 15 16. A method according to Claim 12 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose and the composition of step (f) further comprises calcium phosphate.
- 20 17. A method according to claim 12 for the preparation of a sustained-release drug dosage comprising:
 - a) admixing a drug with silica gel;
 - b) adding a solvent to said admixture, with constant mixing, to produce drug granules;
 - c) drying said drug granules;
 - d) sifting and sizing said granules to obtain desired size granules;
 - 25 e) mixing said desired sized granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate and a detackifying agent selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel to produce coated granules;
 - 30 f) mixing said coated granules with at least one viscosity agent selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose; and
 - g) forming said mixture produced in step (f) into drug dosage units.
- 35 18. A method according to Claim 12 or 17 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof.
- 40 19. A method for the preparation of a sustained-release drug dosage of claim 1 comprising:
 - a) coating sugar spheres with a solution of the drug to produce drug granules;
 - b) mixing said granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent to produce coated granules;
 - c) drying said coated granules;
 - d) sifting and sizing said coated granules to obtain desired size coated granules;
 - 45 e) mixing said desired size coated granules with at least one viscosity agent; and
 - f) forming said mixture produced in step (e) into drug dosage units.
- 50 20. A method according to Claim 19 wherein said coating composition comprises from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent.
- 55 21. A method according to Claim 20 wherein said plasticizer of step (b) is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent of step (b) is selected from th group consisting of magn sium stearat , talc, titanium dioxide and silica gel.
22. A m thod according to Claim 19 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methyl c llulos , hydroxypropylmethylic llulose, povidon and hydroxypropyl-cellulose and th com-

position of step (e) further comprises calcium phosphate.

23. A method according to Claim 19 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof.

Claims for the following Contracting States : ES, GR

1. A method for the preparation of a sustained-release drug dosage form comprising
 - (1) granules of a drug coated with a sustained-release coating composition comprising from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent and (2) a slow release matrix comprising at least one viscosity agent, said method comprising:
 - a) admixing a drug with a detackifying agent;
 - b) adding a solvent to said admixture, with constant mixing, to produce drug granules;
 - c) drying said drug granules;
 - d) sifting and sizing said granules to obtain desired size granules;
 - e) mixing said desired sized granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester a plasticizer and a detackifying agent to produce coated granules;
 - f) mixing said coated granules with at least one viscosity agent; and
 - g) forming said mixture produced in step (f) into drug dosage units.
2. A method according to Claim 1 wherein said detackifying agent in step (a) is silica.
3. A method according to Claim 1 wherein said plasticizer of step (e) is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent of step (e) is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.
4. A method according to Claim 1 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose and the composition of step (f) further comprises calcium phosphate.
5. A method according to Claim 1 for the preparation of a sustained-release drug dosage comprising:
 - a) admixing a drug with silica gel;
 - b) adding a solvent to said admixture, with constant mixing, to produce drug granules;
 - c) drying said drug granules;
 - d) sifting and sizing said granules to obtain desired size granules;
 - e) mixing said desired sized granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate and a detackifying agent selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel to produce coated granules;
 - f) mixing said coated granules with at least one viscosity agent selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropyl-cellulose; and
 - g) forming said mixture produced in step (f) into drug dosage units.
6. A method according to Claim 1 or 5 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof.
7. A method according to Claim 1 for the preparation of a drug dosage form comprising:
 - from 2.0 to 80 weight percent sustained-release coated drug granules;
 - from 0 to 30 weight percent calcium phosphate;
 - from 2 to 30 weight percent of a first viscosity agent and from 0 to 30 weight percent of a second viscosity agent wherein said first and second viscosity agents are independently selected from the group consisting of methylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidone and hydroxypropylcel-

lulose.

8. A method according to Claim 1 for the preparation of a drug dosage form wherein the sustained-release coated drug particle comprises:
 - from 62 to 86 weight percent divalproex sodium;
 - from 2.6 to 3.7 weight percent silica gel;
 - from 2.6 to 11.6 weight percent ethylcellulose;
 - from 0.4 to 1.9 weight percent castor oil;
 - from 2.6 to 11.6 weight percent magnesium stearate;
 - from 0 to 0.09 weight percent dye;
 - from 0.4 to 1.0 weight percent povidone; and
 - from 4.5 to 9.7 weight percent microcrystalline cellulose.
9. A method according to Claim 1 for the preparation of a drug dosage form wherein the sustained-release coated drug particle comprises:
 - about 12.9 weight percent terazosin monohydrochloride dihydrate;
 - about 5.5 weight percent povidone;
 - about 53.6 weight percent sugar spheres;
 - about 8.0 weight percent ethylcellulose;
 - about 1.3 weight percent castor oil;
 - about 8.0 weight percent magnesium stearate; and
 - about 10.7 weight percent microcrystalline cellulose.
10. A method according to Claim 1 for the preparation of a drug dosage form comprising:
 - from 63 to 65 weight percent of sustained-release coated divalproex sodium granules;
 - from 3.5 to 4.5 weight percent of methylcellulose;
 - from 14.2 to 14.6 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose;
 - from 14.2 to 14.6 weight percent of calcium phosphate;
 - from 0.7 to 0.8 weight percent of stearic acid; and
 - from 1.5 to 2.2 weight percent of talc.
11. A method according to Claim 1 for the preparation of a drug dosage form comprising:
 - from 2.6 to 26.4 weight percent of sustained-release coated terazosin monohydrochloride dihydrate granules;
 - about 2.5 weight percent of methylcellulose;
 - about 10.5 weight percent of hydroxypropylmethylcellulose;
 - about 34.0 weight percent of calcium phosphate;
 - about 1.1 weight percent of stearic acid; and
 - about 1.9 weight percent of talc.
12. A method for the preparation of a sustained-release drug dosage form comprising:
 - a) coating sugar spheres with a solution of the drug to produce drug granules;
 - b) mixing said granules with a coating composition, said coating composition comprising an ethylcellulose or a methacrylic methylester, a plasticizer and a detackifying agent to produce coated granules;
 - c) drying said coated granules;
 - d) sifting and sizing said coated granules to obtain desired size coated granules;
 - e) mixing said desired size coated granules with at least one viscosity agent; and
 - f) forming said mixture produced in step (e) into drug dosage units.
13. A method according to Claim 12 wherein said coating composition comprises from 2 to 20 weight percent (g/ml x 100) of an ethylcellulose or a methacrylic methylester, from 0.1 to 5.0 weight percent (g/ml x 100) of a plasticizer and from 0.5 to 20 weight percent (g/ml x 100) of a detackifying agent.
14. A method according to Claim 13 wherein said plasticizer of step (b) is selected from the group consisting of castor oil, propylene glycol, polyethylene glycol, acetyl triethyl citrate, acetyl tributyl citrate, triethyl citrate and tributyl citrate; and wherein said detackifying agent of step (b) is selected from the group consisting of magnesium stearate, talc, titanium dioxide and silica gel.

15. A method according to Claim 12 wherein said viscosity agent is selected from the group consisting of methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, povidon and hydroxypropyl-cellulose and the composition of step (e) further comprises calcium phosphat .
- 5 16. A method according to Claim 12 wherein said drug is selected from the group consisting of divalproex sodium, valproic acid or derivatives or salts thereof; or terazosin, its salts, hydrates or derivatives thereof.

Patentansprüche

10 Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, umfassend (1) Granalien eines Wirkstoffs, die mit einer Beschichtungszusammensetzung zur verzögerten Abgabe, umfassend 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels, überzogen sind, und (2) eine Matrix zur langsamen Abgabe, die mindestens ein Viskositätsmittel umfaßt.
2. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei der Weichmacher aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; das Trennmittel ist aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt; und das Viskositätsmittel ist aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Povidon und Hydroxypropylmethylcellulose gewählt.
3. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Divalproexnatrium, Valproinsäure oder eines ihrer Amide oder Ester oder Salze ist.
4. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff Terazosin oder eines seiner Salze, Hydrate oder Derivate ist.
5. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, welche umfaßt: 2,0 bis 80 Gewichtsprozent Wirkstoffgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe; 0 bis 30 Gewichtsprozent Calciumphosphat; 2 bis 30 Gewichtsprozent eines ersten Viskositätsmittels und 0 bis 30 Gewichtsprozent eines zweiten Viskositätsmittels, wobei das erste und das zweite Viskositätsmittel unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt sind.
6. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei die Wirkstoffgranalie mit Beschichtung zur verzögerten Abgabe folgendes umfaßt:
62 bis 86 Gewichtsprozent Divalproexnatrium;
2,6 bis 3,7 Gewichtsprozent Silicagel;
2,6 bis 11,6 Gewichtsprozent Ethylcellulose;
0,4 bis 1,9 Gewichtsprozent Rizinusöl;
2,6 bis 11,6 Gewichtsprozent Magnesiumstearat;
0 bis 0,09 Gewichtsprozent Farbstoff;
0,4 bis 1,0 Gewichtsprozent Povidon; und
4,5 bis 9,7 Gewichtsprozent mikrokristalline Cellulose.
7. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei die Wirkstoffgranalie mit Beschichtung zur verzögerten Abgabe folgendes umfaßt:
etwa 12,9 Gewichtsprozent Terazosinmonohydrochloriddihydrat;
etwa 5,5 Gewichtsprozent Povidon;
etwa 53,6 Gewichtsprozent Zuckerkugeln;
etwa 8,0 Gewichtsprozent Ethylcellulose;
etwa 1,3 Gewichtsprozent Rizinusöl;
etwa 8,0 Gewichtsprozent Magnesiumstearat; und
etwa 10,7 Gewichtsprozent mikrokristalline Cellulose.

8. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, umfassend:
63 bis 65 Gewichtsprozent Divalpro xnatiumgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Freisetzung;
3,5 bis 4,5 Gewichtsprozent Methylcellulose;
5 14,2 bis 14,6 Gewichtsprozent Hydroxypropylmethylcellulose;
14,2 bis 14,6 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
0,7 bis 0,8 Gewichtsprozent Stearinsäure; und
1,5 bis 2,0 Gewichtsprozent Talcum.
- 10 9. Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, die folgendes umfaßt:
2,6 bis 26,4 Gewichtsprozent an Terazosinmonohydrochloriddihydratgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe;
etwa 2,5 Gewichtsprozent Methylcellulose;
etwa 10,5 Gewichtsprozent Hydroxypropylmethylcellulose;
15 etwa 34,0 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
etwa 1,1 Gewichtsprozent Stearinsäure; und
etwa 1,9 Gewichtsprozent Talcum.
- 20 10. Verfahren für die Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe nach Anspruch 1, das folgendes umfaßt:
a) Mischen eines Wirkstoffs mit einem Trennmittel;
b) Zusetzen eines Lösungsmittels zu dieser Mischung unter ständigem Mischen zur Herstellung von Wirkstoffgranalien;
c) Trocknen der Wirkstoffgranalien;
25 d) Sieben und Klassieren der Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel umfaßt;
f) Mischen der beschichteten Granalien mit wenigstens einem Viskositätsmittel; und
30 g) Formen der in Schritt (f) hergestellten Mischung zu Arzneimittel einzeldosen.
11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Trennmittel aus Schritt (a) Silica ist.
- 35 12. Verfahren nach Anspruch 10, wobei der Weichmacher aus Schritt (e) aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus Schritt (e) aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silica gewählt ist.
- 40 13. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung in Schritt (f) desweiteren Calciumphosphat enthält.
- 45 14. Verfahren nach Anspruch 10 für die Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, welches umfaßt:
a) Vermischen eines Wirkstoffs mit Silicagel;
b) Zusetzen eines Lösungsmittels zu dieser Mischung unter ständigem Mischen zur Herstellung von Wirkstoffgranalien;
c) Trocknen der Wirkstoffgranalien;
50 d) Sieben und Klassieren der Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher, der aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist, umfaßt, und die ein Trennmittel umfaßt, das aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist;
55 f) Mischen der beschichteten Granalien mit wenigstens einem Viskositätsmittel, das aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist; und
g) wähl ist; und

g) Formen der Mischung, die in Schritt (f) hergestellt wurde, zu Arzneimittelleinzeldosen.

15. Verfahren nach Anspruch 10 oder 14, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure, oder eines ihrer Derivate oder Salze; oder Terazosin, oder eines seiner Salze, Hydrate oder Derivate, gewählt ist.
16. Verfahren für die Herstellung einer Dosierform zur verzögerten Wirkstoffabgabe, welches umfaßt:
 - a) Beschichten von Zuckerkugeln mit einer Lösung des Wirkstoffs unter Erhalt von Wirkstoffgranalien;
 - b) Vermischen dieser Granalien mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel umfaßt;
 - c) Trocknen der beschichteten Granalien;
 - d) Sieben und Klassieren der beschichteten Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
 - e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit wenigstens einem Viskositätsmittel; und
 - f) Formen der Mischung, die in Schritt (e) hergestellt wurde, zu Arzneimittelleinzeldosen.
17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei die Beschichtungszusammensetzung 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels umfaßt.
18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der Weichmacher aus Schritt (b) aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus Schritt (b) aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.
19. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung aus Schritt (e) desweiteren Calciumphosphat enthält.
20. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure, oder eines ihrer Derivate oder Salze, oder Terazosin, oder eines seiner Salze, Hydrate oder Derivate, gewählt ist.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat : DK

1. Wirkstoff mit Beschichtung zur verzögerten Abgabe, welcher Granalien des Wirkstoffes umfaßt, die mit einer Beschichtungszusammensetzung beschichtet sind, welche eine Ethylcellulose oder einen Methacrylsäuremethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel enthält.
2. Der beschichtete Wirkstoff nach Anspruch 1, wobei der Weichmacher aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.
3. Beschichtungszusammensetzung zur verzögerten Abgabe eines Wirkstoffes nach Anspruch 1, umfassend 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels.
4. Beschichtungszusammensetzung nach Anspruch 3, wobei der Weichmacher aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.
5. Wirkstoff mit Beschichtung zur verzögerten Abgabe nach Anspruch 1, wobei die Beschichtungszusammensetzung Ethylcellulose, Rizinusöl und Magnesiumstearat umfaßt, und wobei der Wirkstoff Divalpro-

xnatrium oder Terazosinmonochlorididihydrat ist.

6. Zur verzögerten Abgabe beschichtetes Wirkstoffpartikel nach Anspruch 1, welches folgendes umfaßt:
62 bis 86 Gewichtsprozent Divalproxnatrium;
2,6 bis 3,7 Gewichtsprozent Silicagel;
2,6 bis 11,6 Gewichtsprozent Ethylcellulose;
0,4 bis 1,9 Gewichtsprozent Rizinusöl;
2,6 bis 11,6 Gewichtsprozent Magnesiumstearat;
0 bis 0,09 Gewichtsprozent Farbstoff;
0,4 bis 1,0 Gewichtsprozent Povidon; und
4,5 bis 9,7 Gewichtsprozent mikrokristalline Cellulose,
oder
etwa 12,9 Gewichtsprozent Terazosinmonohydrochlorididihydrat;
etwa 5,5 Gewichtsprozent Povidon;
etwa 53,6 Gewichtsprozent Zuckerperlen;
etwa 8,0 Gewichtsprozent Ethylcellulose;
etwa 1,3 Gewichtsprozent Rizinusöl;
etwa 8,0 Gewichtsprozent Magnesiumstearat; und
etwa 10,7 Gewichtsprozent mikrokristalline Cellulose.
7. Oral verabreichbare Wirkstoffdosiereinheit zur verzögerten Abgabe nach Anspruch 1, welche eine Zusammensetzung aus wenigstens einem Viskositätsmittel zusammen mit Wirkstoffgranalien, die mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe beschichtet sind, umfaßt, wobei die Beschichtung zur verzögerten Abgabe eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel enthält.
8. Wirkstoffdosiereinheit nach Anspruch 7, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung in Schritt (f) des weiteren Calciumphosphat enthält.
9. Dosiereinheit nach Anspruch 7, welche umfaßt:
2,0 bis 80 Gewichtsprozent Wirkstoffgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe;
0 bis 30 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
2 bis 30 Gewichtsprozent eines ersten Viskositätsmittels und
0 bis 30 Gewichtsprozent eines zweiten Viskositätsmittels, wobei das erste und das zweite Viskositätsmittel unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt sind.
10. Dosiereinheit nach Anspruch 7, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure, oder Derivate oder Salze dieser und aus Terazosin, oder Salze oder Hydrate oder Derivate dieses, gewählt ist.
11. Dosiereinheit nach Anspruch 7, umfassend:
63 bis 65 Gewichtsprozent Divalproexnatriumgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Freisetzung;
3,5 bis 4,5 Gewichtsprozent Methylcellulose;
14,2 bis 14,6 Gewichtsprozent Hydroxypropylmethylcellulose;
14,2 bis 14,6 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
0,7 bis 0,8 Gewichtsprozent Stearinsäure; und
1,5 bis 2,0 Gewichtsprozent Talcum,
oder
2,6 bis 26,4 Gewichtsprozent an Terazosinmonohydrochlorididihydratgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe;
etwa 2,5 Gewichtsprozent Methylcellulose;
etwa 10,5 Gewichtsprozent Hydroxypropylmethylcellulose;
etwa 34,0 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
etwa 1,1 Gewichtsprozent Stearinsäure; und
etwa 1,9 Gewichtsprozent Talcum.

12. Verfahren für die Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe nach Anspruch 1, das folgendes umfaßt:
- a) Mischen eines Wirkstoffs mit einem Trennmittel;
 - b) Zusetzen eines Lösungsmittels zu dieser Mischung unter ständigem Mischen zur Herstellung von Wirkstoffgranalien;
 - c) Trocknen der Wirkstoffgranalien;
 - d) Sieben und Klassieren der Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
 - e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel umfaßt;
 - f) Mischen der beschichteten Granalien mit wenigstens einem Viskositätsmittel; und
 - g) Formen der in Schritt (f) hergestellten Mischung zu Arzneimittelleinzeldosen.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Trennmittel aus Schritt (a) Silica ist.
14. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Beschichtungszusammensetzung 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels umfaßt.
15. Verfahren nach Anspruch 14, wobei der Weichmacher aus Schritt (e) aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus Schritt (e) aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.
16. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung aus Schritt (e) desweiteren Calciumphosphat enthält.
17. Verfahren nach Anspruch 12 für die Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, welches umfaßt:
- a) Vermischen eines Wirkstoffs mit Silicagel;
 - b) Zusetzen eines Lösungsmittels zu dieser Mischung unter ständigem Mischen zur Herstellung von Wirkstoffgranalien;
 - c) Trocknen der Wirkstoffgranalien;
 - d) Sieben und Klassieren der Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
 - e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher, der aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist, umfaßt, und die ein Trennmittel umfaßt, das aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist;
 - f) Mischen der beschichteten Granalien mit wenigstens einem Viskositätsmittel, das aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist; und
 - g) Formen der Mischung, die in Schritt (f) hergestellt wurde, zu Arzneimittelleinzeldosen.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 12 oder 17, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure oder Derivate oder Salze dieser; oder Terazosin, seinen Salzen, Hydraten oder Derivaten, ausgewählt ist.
19. Verfahren für die Herstellung einer Dosierform zur verzögerten Wirkstoffabgabe nach Anspruch 1, welches umfaßt:
- a) Beschichten von Zuckerkugeln mit einer Lösung des Wirkstoffs unter Erhalt von Wirkstoffgranalien;
 - b) Vermischen dieser Granalien mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel umfaßt;
 - c) Trocknen der beschichteten Granalien;

- d) Sieben und Klassieren der beschichteten Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
- e) Mischen der Körner gewünschter Größe mit wenigstens einem Viskositätsmittel; und
- f) Formen der Mischung, die in Schritt (e) hergestellt wurde, zu Arzneimittelleinzeldosen.

5

- 20. Verfahren nach Anspruch 19, wobei die Beschichtungszusammensetzung 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels umfaßt.
- 10 21. Verfahren nach Anspruch 20, wobei der Weichmacher aus Schritt (b) aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus Schritt (b) aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.
- 15 22. Verfahren nach Anspruch 19, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung aus Schritt (e) desweiteren Calciumphosphat enthält.
- 20 23. Verfahren nach Anspruch 19, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure, oder eines ihrer Derivate oder Salze, oder Terazosin, oder eines seiner Salze, Hydrate oder Derivate gewählt ist.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

- 25 1. Verfahren zur Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, umfassend (1) Granalien eines Wirkstoffs, die mit einer Beschichtungszusammensetzung zur verzögerten Abgabe, umfassend 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels, überzogen sind, und (2) eine Matrix zur langsamen Abgabe, die mindestens ein Viskositätsmittel umfaßt, wobei das Verfahren umfaßt:
 - 30 a) Mischen eines Wirkstoffs mit einem Trennmittel;
 - b) Zusetzen eines Lösungsmittels zu dieser Mischung unter ständigem Mischen zur Herstellung von Wirkstoffgranalien;
 - c) Trocknen der Wirkstoffgranalien;
 - 35 d) Sieben und Klassieren der Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
 - e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel umfaßt;
 - f) Mischen der beschichteten Granalien mit wenigstens einem Viskositätsmittel; und
 - 40 g) Formen der in Schritt (f) hergestellten Mischung zu Arzneimittelleinzeldosen.
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Trennmittel aus Schritt (a) Silica ist.
- 3. Verfahren nach Anspruch 1, wobei der Weichmacher aus Schritt (e) aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus Schritt (e) aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.
- 45 4. Verfahren nach Anspruch 1, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung aus Schritt (f) darüberhinaus Calciumphosphat umfaßt.
- 50 5. Verfahren nach Anspruch 1 für die Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, bestehend aus:
 - 55 a) Vermischen eines Wirkstoffs mit Silicagel;
 - b) Zusetzen eines Lösungsmittels zu dieser Mischung unter ständigem Mischen zur Herstellung von Wirkstoffgranalien;
 - c) Trocknen der Wirkstoffgranalien;

- d) Sieben und Klassieren der Granalien, um Granalien gewünschter Größe zu erhalten;
 e) Mischen der Granalien gewünschter Größe mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granalien, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methylacrylmethylester, einen Weichmacher, der aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist, umfaßt, und die ein Trennmittel umfaßt, das aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist;
 f) Mischen der beschichteten Granalien mit wenigstens einem Viskositätsmittel, das aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist; und
 g) Formen der Mischung, die in Schritt (f) hergestellt wurde, zu Arzneimittelleinzeldosen.
6. Verfahren nach Anspruch 1 oder 5, wobei der Wirkstoff aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure, oder eines ihrer Derivate oder Salze ist, oder Terazosin, oder eines seiner Salze, Hydrate oder Derivate, gewählt ist.
7. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, welche umfaßt:
 2,0 bis 80 Gewichtsprozent Wirkstoffgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe;
 0 bis 30 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
 2 bis 30 Gewichtsprozent eines ersten Viskositätsmittels und
 0 bis 30 Gewichtsprozent eines zweiten Viskositätsmittels,
 wobei das erste und das zweite Viskositätsmittel unabhängig voneinander aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt sind.
8. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei die Wirkstoffgranalie mit Beschichtung zur verzögerten Abgabe folgendes umfaßt:
 62 bis 86 Gewichtsprozent Divalproexnatrium;
 2,6 bis 3,7 Gewichtsprozent Silicagel;
 2,6 bis 11,6 Gewichtsprozent Ethylcellulose;
 0,4 bis 1,9 Gewichtsprozent Rizinusöl;
 2,6 bis 11,6 Gewichtsprozent Magnesiumstearat;
 0 bis 0,09 Gewichtsprozent Farbstoff;
 0,4 bis 1,0 Gewichtsprozent Povidon; und
 4,5 bis 9,7 Gewichtsprozent mikrokristalline Cellulose.
9. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Wirkstoffdosierform nach Anspruch 1, wobei die Wirkstoffgranalie mit Beschichtung zur verzögerten Abgabe folgendes umfaßt:
 etwa 12,9 Gewichtsprozent Terazosinmonohydrochloriddihydrat;
 etwa 5,5 Gewichtsprozent Povidon;
 etwa 53,6 Gewichtsprozent Zuckerkugeln;
 etwa 8,0 Gewichtsprozent Ethylcellulose;
 etwa 1,3 Gewichtsprozent Rizinusöl;
 etwa 8,0 Gewichtsprozent Magnesiumstearat; und
 etwa 10,7 Gewichtsprozent mikrokristalline Cellulose.
10. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Wirkstoffdosierform, welche folgendes umfaßt:
 63 bis 65 Gewichtsprozent Divalproexnatriumgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Freisetzung;
 3,5 bis 4,5 Gewichtsprozent Methylcellulose;
 14,2 bis 14,6 Gewichtsprozent Hydroxypropylmethylcellulose;
 14,2 bis 14,6 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
 0,7 bis 0,8 Gewichtsprozent Stearinsäure; und
 1,5 bis 2,0 Gewichtsprozent Talcum.
11. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung einer Wirkstoffdosierform, die folgendes umfaßt:
 2,6 bis 26,4 Gewichtsprozent an Terazosinmonohydrochloriddihydratgranalien mit einer Beschichtung zur verzögerten Abgabe;
 etwa 2,5 Gewichtsprozent Methylcellulose;

etwa 10,5 Gewichtsprozent Hydroxypropylmethylcellulose;
etwa 34,0 Gewichtsprozent Calciumphosphat;
etwa 1,1 Gewichtsprozent Stearinsäure ; und
etwa 1,9 Gewichtsprozent Talcum.

5

12. Verfahren für die Herstellung einer Dosierform mit verzögerter Wirkstoffabgabe, das folgendes umfaßt:
- a) Beschichten von Zuckerkugeln mit einer Lösung des Wirkstoffs unter Erhalt von Wirkstoffgranulaten;
 - b) Vermischen dieser Granulaten mit einer Beschichtungszusammensetzung zur Herstellung beschichteter Granulaten, wobei die Beschichtungszusammensetzung eine Ethylcellulose oder einen Methacrylmethylester, einen Weichmacher und ein Trennmittel umfaßt;
 - c) Trocknen der beschichteten Granulaten;
 - d) Sieben und Klassieren der beschichteten Granulaten, um Granulaten gewünschter Größe zu erhalten;
 - e) Mischen der Granulaten gewünschter Größe mit wenigstens einem Viskositätsmittel; und
 - f) Formen der Mischung, die in Schritt (e) hergestellt wurde, zu Arzneimittelleinzeldosen.

10

15

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Beschichtungszusammensetzung 2 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) einer Ethylcellulose oder eines Methacrylmethylesters, 0,1 bis 5,0 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Weichmachers und 0,5 bis 20 Gewichtsprozent (g/ml x 100) eines Trennmittels umfaßt.

20

14. Verfahren nach Anspruch 13, wobei der Weichmacher aus Schritt (b) aus der Gruppe bestehend aus Rizinusöl, Propylenglykol, Polyethylenglykol, Acetyltriethylcitrat, Acetyltributylcitrat, Triethylcitrat und Tributylcitrat gewählt ist; und wobei das Trennmittel aus Schritt (b) aus der Gruppe bestehend aus Magnesiumstearat, Talcum, Titandioxid und Silicagel gewählt ist.

25

15. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Viskositätsmittel aus der Gruppe bestehend aus Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Povidon und Hydroxypropylcellulose gewählt ist, und wobei die Zusammensetzung aus Schritt (e) desweiteren Calciumphosphat enthält.

30

16. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das Arzneimittel aus der Gruppe bestehend aus Divalproexnatrium, Valproinsäure, oder eines ihrer Derivate oder Salze, oder Terazosin, oder eines seiner Salze, Hydrate oder Derivate, gewählt ist.

35

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée comprenant (1) des granules d'un médicament revêtus d'une composition de revêtement à libération prolongée comprenant de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une éthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif et (2) une matrice à libération lente comprenant au moins un agent de viscosité.

40

2. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, dans laquelle ledit plastifiant est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglykol, le polyéthylèneglykol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; ledit agent antiadhésif est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice ; et ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, la povidone et l'hydroxypropyl-méthylcellulose.

45

3. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, dans laquelle le médicament est le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses amides ou ses esters ou ses sels.

50

4. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, dans laquelle le médicament est la térazosin ou ses sels, hydrate ou dérivés.

55

5. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, comprenant de 2,0 à 80 % en poids de granules d'un médicament revêtus à libération prolongée ;

de 0 à 30 % en poids de phosphat de calcium ;
de 2 à 30 % en poids d'un premier agent de viscosité et de 0 à 30 % en poids d'un second agent de viscosité, dis lesquels lesdits premier et second agents de viscosité sont choisis indépendamment parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose.

5

6. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, dans laquelle la particule de médicament revêtue à libération prolongée comprend :

de 62 à 86 % en poids de divalproex de sodium ;
de 2,6 à 3,7 % en poids de gel de silice ;
10 de 2,6 à 11,6 % en poids d'éthylcellulose ;
de 0,4 à 1,9 % en poids d'huile de ricin ;
de 2,6 à 11,6 % en poids de stéarate de magnésium ;
de 0 à 0,09 % en poids d'un colorant ;
de 0,4 à 1,0 % en poids de povidone ; et
15 de 4,5 à 9,7 % en poids de cellulose microcristalline.

7. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, dans laquelle la particule de médicament revêtue à libération prolongée comprend :

environ 12,9 % en poids de monochlorhydrate de térazosine dihydraté.
20 environ 5,5 % en poids de povidone ;
environ 53,6 % en poids de sphères de sucre ;
environ 8,0 % en poids d'éthylcellulose ;
environ 1,3 % en poids d'huile de ricin ;
environ 8,0 % en poids de stéarate de magnésium ; et
25 environ 10,7 % en poids de cellulose microcristalline.

8. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, comprenant :

de 63 à 65 % en poids de granules de divalproex de sodium revêtus à libération prolongée ;
de 3,5 à 4,5 % en poids de méthylcellulose ;
30 de 14,2 à 14,6 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ;
de 14,2 à 14,6 % en poids de phosphate de calcium ;
de 0,7 à 0,8 % en poids d'acide stéarique ; et
de 1,5 à 2,2 % en poids de talc.

- 35 9. Forme pharmaceutique d'un médicament selon la revendication 1, comprenant :

de 2,6 à 26,4 % en poids de granules de monochlorhydrate de térazosine dihydraté revêtus à libération prolongée ;
environ 2,5 % en poids de méthylcellulose ;
environ 10,5 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ;
40 environ 34,0 % en poids de phosphate de calcium ;
environ 1,1 % en poids d'acide stéarique ; et
environ 1,9 % en poids de talc.

10. Procédé pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :

a) on mélange un médicament avec un agent antiadhésif ;
b) on ajoute un solvant audit mélange en agitant comment pour produire des granules de médicament ;
c) on sèche lesdits granules de médicament ;
50 d) on tamise et on classe lesdits granules pour obtenir des granules de taille désirée ;
e) on mélange lesdits granules de taille désirée avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une méthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif, pour produire des granules revêtus ;
f) on mélange lesdits granules revêtus avec au moins un agent de viscosité ; et
55 g) on m t ledit mélange produit dis l'étape (f) sous forme d'unités de prise du médicament.

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel ledit agent antiadhésif dans l'étape (a) est la silice.

12. Procédé selon la revendication 10, dans lequel ledit plastifiant dans l'étape (e) est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; et dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape (e) est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.
13. Procédé selon la revendication 10, dans lequel ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et la composition de l'étape (f) comprend en outre du phosphate de calcium.
14. Procédé selon la revendication 10, pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament, comprenant les étapes suivantes :
- a) on mélange un médicament avec du gel de silice ;
 - b) on ajoute un solvant audit mélange en agitant constamment pour produire des granules de médicament ;
 - c) on sèche lesdits granules de médicament ;
 - d) on tamise et on classe lesdits granules pour obtenir des granules de taille désirée ;
 - e) on mélange lesdits granules de taille désirée avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle et un agent antiadhésif choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice, pour produire des granules revêtus ;
 - f) on mélange lesdits granules revêtus avec au moins un agent de viscosité choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose ; et
 - g) on met ledit mélange produit dans l'étape (f) sous la forme d'unités de prise du médicament.
15. Procédé selon la revendication 10 ou 14, dans lequel ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; ou la térazosine, ses sels, hydrates ou dérivés.
16. Procédé pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée, comprenant les étapes suivantes :
- a) on enduit des sphères de sucre avec une solution du médicament, pour produire des granules de médicament ;
 - b) on mélange lesdits granules avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif, pour produire des granules revêtus ;
 - c) on sèche lesdits granules revêtus ;
 - d) on tamise et on classe lesdits granules revêtus pour obtenir des granules revêtus de taille désirée ;
 - e) on mélange lesdits granules revêtus de taille désirée avec au moins un agent de viscosité ; et
 - f) on met ledit mélange produit dans l'étape (e) sous la forme d'unités de prise du médicament.
17. Procédé selon la revendication 16, dans lequel ladite composition de revêtement comprend de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une éthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif.
18. Procédé selon la revendication 17, dans lequel ledit plastifiant de l'étape (b) est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; et dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape (b) est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.
19. Procédé selon la revendication 16, dans lequel ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et la composition de l'étape (e) comprend en outre du phosphate de calcium.
20. Procédé selon la revendication 16, dans lequel ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; ou la térazosine, ses sels, hydrates ou dérivés.

Revendications pour l'Etat contractant suivant : DK

1. Médicament revêtu à libération prolongée comprenant des granules dudit médicament revêtus par une composition de revêtement comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif.
5
2. Médicament revêtu selon la revendication 1, dans lequel ledit plastifiant est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; et dans lequel ledit agent antiadhésif est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.
10
3. Composition de revêtement à libération prolongée pour un médicament selon la revendication 1, comprenant de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une éthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif.
15
4. Composition selon la revendication 3, dans laquelle ledit plastifiant est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol et le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle et ledit agent antiadhésif est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.
20
5. Médicament revêtu à libération prolongée selon la revendication 1, dans lequel la composition de revêtement comprend de l'éthylcellulose, de l'huile de ricin et du stéarate de magnésium et dans lequel ledit médicament est le divalproex de sodium ou le monochlorhydrate de térazosine dihydraté.
25
6. Particule de médicament revêtue à libération prolongée selon la revendication 1, comprenant :
de 62 à 86 % en poids de divalproex de sodium ;
de 2,6 à 3,7 % en poids de gel de silice ;
de 2,6 à 11,6 % en poids d'éthylcellulose ;
30 de 0,4 à 1,9 % en poids d'huile de ricin ;
de 2,6 à 11,6 % en poids de stéarate de magnésium ;
de 0 à 0,09 % en poids d'un colorant ;
de 0,4 à 1,0 % en poids de povidone ; et
de 4,5 à 9,7 % en poids de cellulose microcristalline ; ou bien
35 environ 12,9 % en poids de monochlorhydrate de térazosine dihydraté.
environ 5,5 % en poids de povidone ;
environ 53,6 % en poids de sphères de sucre ;
environ 8,0 % en poids d'éthylcellulose ;
environ 1,3 % en poids d'huile de ricin ;
40 environ 8,0 % en poids de stéarate de magnésium ; et
environ 10,7 % en poids de cellulose microcristalline.
7. Unité de prise d'un médicament à libération prolongée pour l'administration orale selon la revendication 1, comprenant une composition d'au moins un agent de viscosité avec des granules de médicament revêtus par un revêtement à libération prolongée comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif.
45
8. Unité de prise d'un médicament selon la revendication 7, dans laquelle ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et comprenant en outre du phosphate de calcium dans ladite composition.
50
9. Unité de prise selon la revendication 7, comprenant :
de 2,0 à 80% en poids de granules de médicaments revêtus à libération prolongée ;
de 0 à 30 % en poids de phosphate de calcium ;
55 de 2 à 30 % en poids d'un premier agent de viscosité et de 0 à 30 % en poids d'un second agent de viscosité, dans lesquels lesdits premier et second agents de viscosité sont choisis indépendamment parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose.

10. Unité de prise selon la revendication 7, dans laquelle ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; et la térazosine ou ses sels ou hydrates ou dérivés.
- 5 11. Unité de prise selon la revendication 7, comprenant :
- de 63 à 65 % en poids de granules de divalproex de sodium revêtus à libération prolongée ;
 - de 3,5 à 4,5 % en poids de méthylcellulose ;
 - de 14,2 à 14,6 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ;
 - de 14,2 à 14,6 % en poids de phosphate de calcium ;
 - 10 de 0,7 à 0,8 % en poids d'acide stéarique ; et
 - de 1,5 à 2,2 % en poids de talc ; ou bien
 - de 2,6 à 26,4 % en poids de granules de monochlorhydrate de térazosine dihydraté revêtus à libération prolongée ;
 - environ 2,5 % en poids de méthylcellulose ;
 - 15 environ 10,5 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ;
 - environ 34,0 % en poids de phosphate de calcium ;
 - environ 1,1 % en poids d'acide stéarique ; et
 - environ 1,9 % en poids de talc.
- 20 12. Procédé pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :
- a) on mélange un médicament avec un agent antiadhésif ;
 - b) on ajoute un solvant audit mélange en agitant constamment pour produire des granules de médicament ;
 - 25 c) on sèche lesdits granules de médicament ;
 - d) on tamise et on classe lesdits granules pour obtenir des granules de taille désirée ;
 - e) on mélange lesdits granules de taille désirée avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une méthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif, pour produire des granules revêtus ;
 - 30 f) on mélange lesdits granules revêtus avec au moins un agent de viscosité ; et
 - g) on met ledit mélange produit dis l'étape (f) sous forme d'unités de prise du médicament.
13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel ledit agent antiadhésif dans l'étape (a) est la silice.
- 35 14. Procédé selon la revendication 12, dis lequel ladite composition de revêtement comprend de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une méthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif.
- 40 15. Procédé selon la revendication 14, dans lequel ledit plastifiant dans l'étape (e) est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; et dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape (e) est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.
- 45 16. Procédé selon la revendication 12, dans lequel ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et la composition de l'étape (f) comprend en outre du phosphate de calcium.
- 50 17. Procédé selon la revendication 12 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée, comprenant les étapes suivantes :
- a) on mélange un médicament avec du gel de silice ;
 - b) on ajoute un solvant audit mélange en autant constamment pour produire des granules de médicament ;
 - c) on sèche lesdits granules de médicament ;
 - d) on tamise et on classe lesdits granules pour obtenir des granules de taille désirée ;
 - 55 e) on mélange lesdits granules d taille désiré avec une composition d revêtement, ladite composition de revêtement, ladit composition de revêtement comprenant un éthylc llulose ou un est r méthacryliqu de méthyl , un plastifiant choisi parmi l'huil d ricin, le propylèneglycol, l polyéthylèn glycol, l'acétylcitrat d triéthyle, l'acétylcitrate d tributyl l citrat d triéthyle et l

citrate de tributyl et un agent antiadhésif choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice, pour produire des granules revêtus ;

f) on mélange lesdits granules revêtus avec au moins un agent de viscosité choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose ; et

g) on met ledit mélange produit de l'étape (f) sous la forme d'unités de prise du médicament.

18. Procédé selon la revendication 12 ou 17, dans lequel ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; ou la térazosine, ses sels, hydrates ou dérivés.

19. Procédé pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée selon la revendication 1, comprenant les étapes suivantes :

a) on enduit des sphères de sucre avec une solution du médicament pour produire des granules de médicament ;

b) on mélange lesdits granules avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif, pour produire des granules revêtus ;

c) on sèche lesdits granules revêtus ;

d) on tamise et on classe lesdits granules revêtus pour obtenir des granules revêtus de taille désirée ;

e) on mélange lesdits granules revêtus de taille désirée avec au moins un agent de viscosité ; et

f) on met ledit mélange produit de l'étape (e) sous la forme d'unités de prise du médicament.

20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel ladite composition de revêtement comprend de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une éthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif.

21. Procédé selon la revendication 20, dans lequel ledit plastifiant de l'étape (b) est choisi parmi l'huile de ricin, le propylène glycol, le polyéthylène glycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; et dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape (b) est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.

22. Procédé selon la revendication 19, dans lequel ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et la composition de l'étape (e) comprend en outre du phosphate de calcium.

23. Procédé selon la revendication 19, dans lequel ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; ou la térazosine, ses sels, hydrates ou dérivés.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR

1. Procédé pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée comprenant : (1) des granules d'un médicament revêtus d'une composition de revêtement à libération prolongée comprenant de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une éthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif et (2) une matrice à libération lente comprenant au moins un agent de viscosité, ledit procédé comprenant les étapes suivantes :

a) on mélange un médicament avec un agent antiadhésif ;

b) on ajoute un solvant audit mélange en agitant constamment pour produire des granules de médicament ;

c) on sèche lesdits granules de médicament ;

d) on tamise et on classe lesdits granules pour obtenir des granules de taille désirée ;

e) on mélange lesdits granules de taille désirée avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une méthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif, pour produire des granules revêtus ;

f) on mélange lesdits granules revêtus avec au moins un agent de viscosité ; et

g) on met ledit mélange produit de l'étape (f) sous forme d'unités de prise du médicament.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape (a) est la silice.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit plastifiant dans l'étape () est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyl ; et dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape () est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice .
- 5 4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et la composition de l'étape (f) comprend en outre du phosphate de calcium.
- 10 5. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération retardée, comprenant les étapes suivantes :
- a) on mélange un médicament avec du gel de silice ;
 - b) on ajoute un solvant audit mélange en agitant constamment pour produire des granules de médicament ;
 - 15 c) on sèche lesdits granules de médicament ;
 - d) on tamise et on classe lesdits granules pour obtenir des granules de taille désirée ;
 - e) on mélange lesdits granules de taille désirée avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle et un agent
 - 20 antiadhésif choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice pour produire des granules revêtus ;
 - f) on mélange lesdits granules revêtus avec au moins un agent de viscosité choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose ; et
 - 25 g) on met ledit mélange produit dans l'étape (f) sous la forme d'unités de prise du médicament.
6. Procédé selon la revendication 1 ou 5, dans lequel ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; ou la térazosine, ses sels, hydrates ou dérivés.
- 30 7. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament, comprenant :
- de 2,0 à 80 % en poids de granules de médicaments revêtus à libération prolongée ;
 - de 0 à 30 % en poids de phosphate de calcium ;
 - de 2 à 30 % en poids d'un premier agent de viscosité et de 0 à 30 % en poids d'un second agent
 - 35 de viscosité, dans lesquels lesdits premier et second agents de viscosité sont choisis indépendamment parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose.
8. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament, dans lequel la particule d'un médicament revêtue à libération prolongée comprend :
- 40 de 62 à 86 % en poids de divalproex de sodium ;
 - de 2,6 à 3,7 % en poids de gel de silice ;
 - de 2,6 à 11,6 % en poids d'éthylcellulose ;
 - de 0,4 à 1,9 % en poids d'huile de ricin ;
 - de 2,6 à 11,6 % en poids de stéarate de magnésium ;
 - 45 de 0 à 0,09 % en poids d'un colorant ;
 - de 0,4 à 1,0 % en poids de povidone ; et
 - de 4,5 à 9,7 % en poids de cellulose microcristalline.
9. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament, dans lequel la particule d'un médicament revêtue à libération prolongée comprend :
- 50 environ 12,9 % en poids de monochlorhydrate de térazosine dihydraté ;
 - environ 5,5 % en poids de povidone ;
 - environ 53,6 % en poids de sphères de sucre ;
 - environ 8,0 % en poids d'éthylcellulose ;
 - 55 environ 1,3 % en poids d'huile de ricin ;
 - environ 8,0 % en poids de stéarate de magnésium ; et
 - environ 10,7 % en poids de cellulose microcristalline .

10. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament, comprenant :
 - d 63 à 65 % en poids d granules d divalproex de sodium revêtus à libération prolongé ;
 - de 3,5 à 4,5 % en poids de méthylcellulos ;
 - 5 de 14,2 à 14,6 % en poids d'hydroxypropylméthylcellulose ;
 - de 14,2 à 14,6 % en poids de phosphate de calcium ;
 - de 0,7 à 0,8 % en poids d'acide stéarique ; et
 - de 1,5 à 2,2 % en poids de talc.
- 10 11. Procédé selon la revendication 1 pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament, comprenant :
 - de 2,6 à 26,4 % en poids de granules de monochlorhydrate de térazosine dihydraté revêtus à libération prolongée ;
 - environ 2,5 % en poids de méthylcellulose ;
 - 15 environ 10,5 % a poids d'hydroxypropylméthylcellulose ;
 - environ 34,0 % en poids de phosphate de calcium ;
 - environ 1,1 % en poids d'acide stéarique ; et
 - environ 1,9 % en poids de talc.
- 20 12. Procédé pour la préparation d'une forme pharmaceutique d'un médicament à libération prolongée, comprenant les étapes suivantes :
 - a) on enduit des sphères de sucre avec une solution du médicament pour produire des granules de médicament ;
 - 25 b) on mélange lesdits granules avec une composition de revêtement, ladite composition de revêtement comprenant une éthylcellulose ou un ester méthacrylique de méthyle, un plastifiant et un agent antiadhésif, pour produire des granules revêtus ;
 - c) on sèche lesdits granules revêtus ;
 - d) on tamise et on classe lesdits granules revêtus pour obtenir des granules revêtus de taille désirée ;
 - 30 e) on mélange lesdits granules revêtus de taille désirée avec au moins un agent de viscosité ; et
 - f) on met ledit mélange produit dis l'étape (e) sous la forme d'unités de prise du médicament.
13. Procédé selon la revendication 12, dis lequel ladite composition de revêtement comprend de 2 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'une éthylcellulose ou d'un ester méthacrylique de méthyle, de 0,1 à 5,0 % en poids (g/ml x 100) d'un plastifiant et de 0,5 à 20 % en poids (g/ml x 100) d'un agent antiadhésif.
- 35 14. Procédé selon la revendication 13, dis lequel ledit plastifiant de l'étape (b) est choisi parmi l'huile de ricin, le propylèneglycol, le polyéthylèneglycol, l'acétylcitrate de triéthyle, l'acétylcitrate de tributyle, le citrate de triéthyle et le citrate de tributyle ; et dans lequel ledit agent antiadhésif de l'étape (b) est choisi parmi le stéarate de magnésium, le talc, le dioxyde de titane et le gel de silice.
- 40 15. Procédé selon la revendication 12, dans lequel ledit agent de viscosité est choisi parmi la méthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, la povidone et l'hydroxypropylcellulose et la composition de l'étape (e) comprend en outre du phosphate de calcium.
- 45 16. Procédé selon la revendication 12, dans lequel ledit médicament est choisi parmi le divalproex de sodium, l'acide valproïque ou ses dérivés ou ses sels ; ou la térazosine, ses sels, hydrates ou dérivés.

50

55